

Katarzyna Pęczek, Michał Nowicki

Klinika Nefrologii, Hipertensjologii i Transplantologii Nerek, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Centralny Szpital Kliniczny w Łodzi

# Diagnostyka różnicowa ostrego uszkodzenia nerek

## Differential diagnosis of acute kidney injury

### ABSTRACT

Acute kidney injury (AKI) is a common entity in clinical practice. There are three main mechanisms of kidney injury depending on the location of causative factors, i.e. pre-renal, renal and post-renal. The differential diagnosis of acute kidney injury at an early stage is crucial since it allows a choice of the specific treatment methods directed towards the prognosis of the patient and renal survival. There are several traditional biomarkers of renal function currently used for the diagnosis of acute kidney injury, such as serum creatinine and urine output. A number of new candidate biomarkers that may help diagnose and determine the etiology of AKI have been recently studied. They include neutrophil-gelatinase asso-

ciated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule 1 (KIM-1), interleukin 18 (IL-18), liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP), calprotectin, tissue inhibitor of metalloproteinases 2 (TIMP-2) and insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP-7). The measurement of these potential biomarkers in serum or urine at baseline and the estimation of their changes later in the course of the disease may be useful for both the differential diagnosis of acute kidney injury and for the assessment of the prognosis of the patients and likelihood of the development of chronic kidney disease. The article reviews the role of new biomarkers of acute kidney injury.

Forum Nefrol 2017, vol 10, no 2, 91–99

**Key words:** acute kidney injury, biomarkers, differential diagnosis

### WSTĘP

Epidemiologia ostrego uszkodzenia nerek (AKI, *acute kidney injury*) jest zależna od wybranej populacji oraz przyjętych kryteriów rozpoznania. Według różnych analiz AKI występuje u 3–7% chorych hospitalizowanych [1]. Wystąpienie AKI wpływa istotnie niekorzystnie zarówno na krótkoterminowe, jak i długoterminowe przeżycie chorego ze względu na większe ryzyko rozwoju przewlekłej i schyłkowej choroby nerek oraz wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego. Nieustannie bada się patomechanizm i czynniki ryzyka AKI, a także ocenia nowe metody mogące pozwolić na rozpoznanie uszkodzenia na wczesnym etapie, różnicowanie przyczyn oraz identyfikowanie pacjentów z dużym ryzykiem postępu choroby,

rozwoju powikłań i rozwoju — w dalszej konsekwencji — przewlekłej i schyłkowej choroby nerek.

Celem niniejszego opracowania jest przegląd badań dotyczących nowych możliwości diagnostyki różnicowej ostrego uszkodzenia nerek.

Według definicji *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) z roku 2012 [2], aby można było rozpoznać ostre uszkodzenie nerek, powinno być spełnione przynajmniej jedno z następujących kryteriów:

- wzrost stężenia kreatyny w surowicy o co najmniej 0,3 mg/dl (tj. 26,5  $\mu$ mol/l) w czasie 48 godzin lub o co najmniej 50% w ciągu ostatnich 7 dni bądź
- zmniejszenie ilości oddawanego moczu, tj. < 0,5 ml/kg mc. przez 6 godzin.

### Adres do korespondencji:

lek. Katarzyna Pęczek,  
prof. dr hab. n. med. Michał Nowicki  
Klinika Nefrologii, Hipertensjologii  
i Transplantologii Nerek  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi,  
Centralny Szpital Kliniczny  
ul. Pomorska 251, 92–213 Łódź  
tel.: 42 201 44 00, faks: 42 201 44 01  
e-mail: nefro@wp.pl

**Tabela 1.** Cechy różnicujące przednerkowe i nerkowe ostre uszkodzenia nerek (AKI) (interpretacja własna według [5])

Cecha różnicująca	AKI o etiologii przednerkowej	AKI o etiologii wewnątrznerkowej
Ilość oddawanego moczu	Oliguria	Oliguria/prawidłowa diureza
Osmolalność moczu	Wysoka	Niska
Gęstość względna moczu	Wysoka	Niska
Stężenie sodu w moczu	Niskie, < 40 mmol/l	Wysokie, > 40 mmol/l
Wydalenie frakcyjne sodu	< 1%	> 2%
Iloraz stężenia mocznika do stężenia kreatyniny w surowicy	> 40	< 20

►► Ostre uszkodzenie nerek jest często stanem o niejasnym patomechanizmie, a jego poznanie utrudnia zróżnicowana etiologia ◀◀

Na podstawie powyższych kryteriów KDIGO wyróżnia także trzy stopnie ciężkości choroby.

Powyższa definicja nie pozwala jednak na różnicowanie postaci zależnej od miejsca uszkodzenia, tj. przednerkowej, nerkopochodnej (wewnątrznerkowej) lub zanerkowej. Ostre uszkodzenie nerek jest często stanem o niejasnym patomechanizmie, a jego poznanie utrudnia zróżnicowana etiologia.

Najczęstszym czynnikiem doprowadzającym do ostrego uszkodzenia nerek jest ich hipoperfuzja. Na skutek hipowolemii i hipotensji dochodzi do zmniejszonego przepływu krwi przez nerki. Obserwuje się zmniejszenie filtracji kłębuszkowej i — w konsekwencji — szybki wzrost stężenia wskaźników czynności wydalniczej nerek w surowicy oraz zmniejszenie diurezy [3, 4].

Podstawowe elementy diagnostyki różnicowej AKI o etiologii przednerkowej stanowią: wielkość diurezy, osmolalność, gęstość oddawanego moczu, stężenie sodu w moczu oraz zmiany w osadzie moczu [3].

Ostre uszkodzenie nerek o pochodzeniu charakterze nerkowym (wewnątrznerkowym) jest spowodowane uszkodzeniem strukturalnym tkanki nerek, najczęściej na skutek toksycznego działania leków, chorób zapalnych kłębuszków lub komórek śródmiąższu. W przeciwieństwie do postaci przednerkowej, w tym typie uszkodzenia nerkowego obserwuje się zmniejszoną osmolalność moczu (< 400 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) i jego małą gęstość względną (≤ 1,012 g/ml). Jednym z kryteriów różnicujących może być też stężenie sodu w moczu — w postaci nerkowej wynosi ono > 40 mmol/l, a wydalenie frakcyjne przesączonego sodu stanowi > 2%. Mniejszy niż w przypadku etiologii przednerkowej jest także iloraz stężenia kreatyniny w moczu do stężenia kreatyniny w surowicy (< 20), a także stężenia mocznika w moczu do stężenia mocznika w surowicy. Ponadto cechą charakterystyczną dla

AKI o mechanizmie nerkowym jest obecność aktywnego osadu moczu, natomiast w przypadku uszkodzenia o etiologii przednerkowej w osadzie moczu występują zwykle jedynie wałeczki szkliste (tab. 1) [3, 4].

Zanerkowe AKI jest zaś spowodowane utrudnieniem odpływu moczu, bez hipoperfuzji i zmian pierwotnych w obrębie miąższu nerek. Podstawową cechą różnicującą tę etiologię uszkodzenia nerek jest widoczne w badaniu USG poszerzenie układu kielichowo-miedniczkowego nerki, świadczące o istniejącej przeszkodzie w odpływie moczu. Zanerkowe uszkodzenie nerek wiąże się często z przerostem gruczołu krokowego, a także kamicą nerkową lub zmianami rozrostowymi w obrębie układu moczowego bądź miednicy mniejszej [4].

## RÓŻNICOWANIE OSTREGO USZKODZENIA I PRZEWLEKŁEJ CHOROBY NEREK

Ostatnie badania kliniczne pokazują, że wystąpienie AKI jest ściśle związane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju przewlekłej i schyłkowej niewydolności nerek [6].

Podstawowe znaczenie w diagnostyce różnicowej mają cechy kliniczne. W codziennej praktyce ocenia się dane z badania podmiotowego, objawy, a także wielkość nerek w badaniach obrazowych i dynamikę zwiększania się parametrów wydolności nerek.

Istotnym problemem diagnostycznym jest wystąpienie AKI nałożonego na przewlekłą chorobę nerek. Zalecenia KDIGO sugerują, aby jako wyjściowe stężenie kreatyniny w surowicy, stanowiące wartość odniesienia, przyjmować najniższe jej stężenie stwierdzone podczas hospitalizacji. Według innych opinii najlepszą metodą jest jednak porównanie stężenia kreatyniny przy przyjęciu do szpitala z najniższym wynikiem odnotowanym w ciągu ostatnich 365 dni. Procentowy wzrost stężenia kreatyniny u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek jest mniej czuły, nie zawsze pozwala na

jednoznaczne zdefiniowanie AKI. W przypadku epizodu AKI nałożonego na przewlekłą chorobę nerek ocena ciężkości uszkodzenia zgodnie z obowiązującymi kryteriami rozpoznania ma znacznie mniejszą wartość prognostyczną [2, 7].

## **WSKAŹNIKI BIOCHEMICZNE WYKORZYSTYWANE W DIAGNOSTYCE RÓŻNICOWEJ OSTREGO USZKODZENIA NEREK**

Stężenie kreatyniny w surowicy jest wciąż najważniejszym dostępnym dla lekarza-praktyka wskaźnikiem w diagnostyce upośledzenia czynności nerek. Jego zwiększenie może być określane w sposób względny, w odniesieniu do wartości wyjściowej, lub jako wartość bezwzględna. Istnieje grupa chorych, w przypadku których opieranie się wyłącznie na stężeniu kreatyniny jako wskaźniku AKI jest obarczone błędem i może generować wyniki zarówno fałszywie dodatnie, jak i fałszywie ujemne. Istnieje wiele przyczyn mogących wpłynąć na otrzymanie wyniku fałszywie dodatniego, tj. zwiększenia stężenia kreatyniny pomimo braku upośledzenia filtracji kłębuszkowej. U osób spożywających duże ilości produktów mięsnych zwiększona może być podaż kreatyniny egzogennej, co jednak nie odzwierciedla pogorszenia czynności nerek pacjenta. Ponadto u chorych z dużą masą mięśniową, a także na skutek intensywnego wysiłku fizycznego, urazów, działania toksyn, zakażeń może dochodzić do rabdomiolizy, w przebiegu której obserwuje się gwałtowne zwiększenie stężenia kreatyniny, które również nie wynika z ostrego uszkodzenia nerek, ale z rozpadu tkanki mięśniowej. W diagnostyce różnicowej rabdomiolizy ocenia się dodatkowe parametry laboratoryjne. Cechą charakterystyczną jest wysokie stężenie substancji uwalnianych z rozpadających się miocytów. Najczęściej oznacza się aktywność kinazy kreatynowej (CK, *creatine kinase*), aldolazy, dehydrogenazy mleczanowej, aminotransferazy alaninowej i asparaginowej czy anhidrazy węglanowej III. Badaniem pierwszego rzutu, które wykonuje się przy podejrzeniu AKI w przebiegu rabdomiolizy jest jednak oznaczenie aktywności kinazy kreatynowej. Niestety, jest to parametr bardzo swoisty, wykazujący mniejszą czułość. Górna granica wartości referencyjnych dla CK wynosi około 200 j./l. W przebiegu rabdomiolizy aktywność CK może przekraczać kilkadziesiąt tysięcy, jednak jej zwiększenie następuje dopiero

po około 6 godzinach od zadziałania czynnika uszkodzającego. Wczesnym wskaźnikiem rabdomiolizy może być natomiast mioglobina, której stężenie wzrasta w ciągu 1–3 godzin. Mioglobinuria wykazuje bardzo dużą specyficzność dla rabdomiolizy [8, 9].

Nie należy również zapominać o wynikach fałszywie dodatnich, mogących wynikać z błędów laboratoryjnych, np. pobrania próbki tuż po podaniu dożylnym wlewu kroplowego leku, np. lidokainy, a także hemolizy, zbyt późnego odwirowania próbki lub interakcji zachodzących przy zbyt dużej zawartości triglicerydów bądź białek w próbce surowicy. Istotne jest więc, aby nie ustalać rozpoznania wyłącznie na podstawie jednego wyniku i weryfikować wyniki oznaczeń przy użyciu metod spektrometrycznych.

Wyniki fałszywie ujemne oznaczają obniżone lub pozornie prawidłowe stężenia kreatyniny przy AKI. Do takiej sytuacji może dojść w przebiegu uogólnionej reakcji zapalnej organizmu spowodowanej ciężkim zakażeniem. Nie tylko obniżenie stężenia kreatyniny, ale również zwiększenie przestrzeni płynowej wewnątrznaczyniowej mogą stwarzać problemy z ustaleniem rozpoznania wyłącznie na podstawie oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy. U chorych znacznie przewodnionych, z marskością wątroby, niewydolnością serca, kwasimą ketonową również może się okazać niemożliwe spełnienie kryteriów rozpoznania AKI, mimo istniejącego uszkodzenia nefronów, ze względu na zwiększoną objętość dystrybucyjną.

Inną grupą chorych, u których problematyczne jest rozpoznanie AKI na podstawie oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy, są osoby w podeszłym wieku, z małą masą mięśniową, wyniszczone, wykazujące cechy niedożywienia [7, 10].

Poza zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy istotnym elementem diagnostycznym w rozpoznaniu AKI jest oznaczenie dobowej diurezy. Oligurię definiuje się jako dobowe oddawanie moczu w objętości mniejszej niż 400 ml. Zmniejszona diureza może być spowodowana zmianami hemodynamicznymi lub martwicą cewek nerkowych, jednak nie zawsze towarzyszy jej wzrost stężenia kreatyniny. Co ciekawe, oliguria bez towarzyszącego wzrostu kreatyniny wiąże się z większym ryzykiem zgonu. Istotny w różnicowaniu jest czas utrzymywania się oligurii. Do rozpoznania AKI konieczne jest utrzymywanie się diurezy mniejszej niż 0,5 ml/kg/h przez co najmniej 6 godzin [2].

►► Istnieje grupa chorych, w przypadku których opieranie się wyłącznie na stężeniu kreatyniny jako wskaźniku AKI jest obarczone błędem i może generować wyniki zarówno fałszywie dodatnie, jak i fałszywie ujemne◄◄

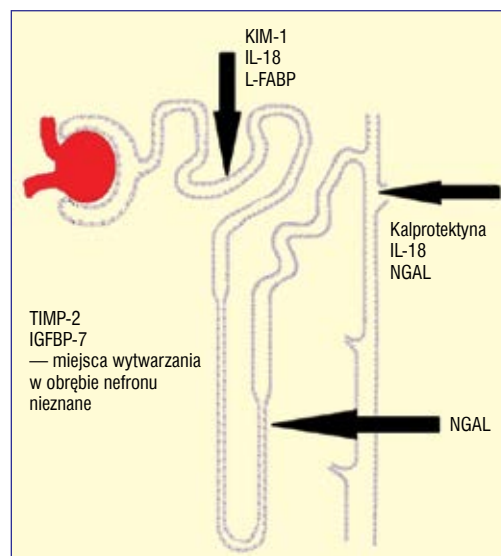
## NOWE BIOMARKERY OSTREGO USZKODZENIA NEREK

Wiele niedawnych badań było ukierunkowanych na poszukiwanie nowych biomarkerów pozwalających na rozpoznawanie AKI w postaci subklinicznej, we wczesnym stadium. Spośród badanych substancji najczęściej nadziei budzą: lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów (NGAL, *neutrophil-gelatinase associated lipocalin*), cząsteczka uszkodzenia nerek 1 (KIM-1, *kidney injury molecule 1*), białko typu wątrobowego wiążące kwasy tłuszczowe (L-FABP, *liver-type fatty acid-binding protein*), tkankowy inhibitor metaloproteinazy 2 (TIMP-2, *tissue inhibitor of metalloproteinases 2*), interleukina 18 (IL-18, *interleukin 18*), insulinopodobny czynnik wzrostu wiążący białek 7 (IGFBP-7, *insulin-like growth factor-binding protein 7*), kalprotektyna (ryc. 1) [11, 12].

Lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów jest białkiem o masie 25 kDa, należącym do rodziny lipokalin. U człowieka występuje w formie monomerów, które są magazynowane w neutrofilach, gdzie ulegają heterodimerizacji. NGAL wiąże kompleksy żelaza, przez co zapobiega jego wykorzystaniu przez komórki bakteryjne. Dodatkowo bierze udział w transporcie żelaza do cytoplazmy.

We wszystkich badaniach doświadczalnych w modelach zwierzęcych oraz u ludzi obserwuje się znaczny wzrost stężenia NGAL w surowicy i jej wydalania z moczem w przebiegu AKI o etiologii niedokrwiennej lub toksycznej. Badania wykazują, że wzrost stężenia NGAL ujawnia się już po około 2 godzinach od uszkodzenia, osiągając największe stężenie po około 6–12 godzinach, w zależności od ciężkości uszkodzenia. Zwiększone uwalnianie NGAL utrzymuje się przez około 5 dni od momentu zadziałania czynnika uszkadzającego [13].

Badania *in vivo* pokazały, że głównymi miejscami wytwarzania NGAL są ramię wstępujące pętli Henlego oraz komórki wstawkowe przewodów zbiorczych. NGAL jest przesączana w kłębuszkach nerkowych, a następnie wchłaniana zwrótnie w kanalikule proksymalnym, zatem zmniejszenie reabsorpcji zwrótniej w przebiegu AKI powoduje zwiększenie stężenia NGAL w moczu chorych z AKI. Badania doświadczalne potwierdzają, że większe stężenia NGAL w moczu obserwuje się na skutek zmian w czynności nefronu, a nie z powodu zwiększenia jej wytwarzania w innych tkankach [14–16].



Rycina 1. Miejsca wytwarzania biomarkerów ostrego uszkodzenia nerek w obrębie nefronu (opracowanie własne)

Zwiększenie stężenia NGAL występuje w odpowiedzi na uszkodzenie nefronu, ale nie w sytuacji gwałtownego zmniejszenia objętości dystrybucyjnej. Powyższe badania wykazały zatem, że NGAL może być obiecującym czynnikiem różnicującym przednerkowe i nerkowe przyczyny uszkodzenia nerek [14–16]. Okazuje się również, że wzrost stężenia NGAL jest czynnikiem ryzyka zgonu lub zastosowania leczenia nerkozastępczego. Badanie wskazuje, że chorzy z NGAL > 104 ng/ml i stężeniem kreatyniny w surowicy > 1,4 mg/dl cechowali się 15-procentowym ryzykiem zgonu lub ciężkiego uszkodzenia nerek z koniecznością prowadzenia leczenia nerkozastępczego w porównaniu z 5-procentowym ryzykiem u chorych z podwyższonym tylko jednym spośród wyżej wymienionych parametrów. Obserwuje się zatem dodatnią korelację pomiędzy zwiększonym wydalaniem NGAL z moczem a gorszym rokowaniem u chorych z AKI [17].

W świetle dotychczasowych badań można stwierdzić, że NGAL jest prawdopodobnie parametrem, którego ekspresja zwiększa się bardzo szybko w przypadku uszkodzenia bądź niedokrwienia nefronu — znacznie szybciej niż stężenie kreatyniny. Można przyjąć, że przy prawidłowej czynności wydaliniczej nerek stężenia zarówno kreatyniny, jak i NGAL są prawidłowe. Natomiast w przypadku uszkodzenia nefronów początkowo dochodzi wyłącznie do wzrostu NGAL przy prawidłowym stężeniu kreatyniny (w przypadku uszkodzenia < 50% nefronów), następnie — w okresie pełnego uszkodzenia — obserwuje się duże stężenia



NGAL oraz kreatyniny, aż do normalizacji NGAL i utrzymującego się dużego stężenia kreatyniny w momencie przetrwałego upośledzenia czynności nerki po ustaniu działania wywołującego uszkodzenie. Może to dowodzić roli oznaczania NGAL we wczesnym rozpoznawaniu niekorzystnych zmian hemodynamicznych i metabolicznych w obrębie nefronu, a nie tylko upośledzenia funkcji nerek. Pewnym utrudnieniem może być fakt, że w niektórych przypadkach zakażeń układu moczowego również może dochodzić do zwiększenia wydalania NGAL z moczem, dlatego też w diagnostyce różnicowej AKI zaleca się oznaczenie NGAL w surowicy [15, 18, 19]. Oznaczenia NGAL nie są jednak powszechne dostępne ze względu na znacznie większe koszty laboratoryjne niż w przypadku oznaczeń tradycyjnych wskaźników uszkodzenia nerek, jak np. kreatyniny, mocznika czy cystatyny C.

Lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów jest najszerzej dotąd przebadanym biomarkerem AKI, wykazującym dużą czułość w odpowiedzi na uszkodzenie bądź niedokrwienie nefronów.

Cząsteczka uszkodzenia nerek 1 jest glikoproteiną o masie 38,7 kDa, której niewielka ekspresja zachodzi zarówno w nerkach, gdzie jest wytwarzana w kanalikach bliższych, jak i w innych organach. W badaniach u gryzoni wykazano, że w przypadku epizodu niedokrwienia i następczej reperfuzji oraz w przypadku AKI indukowanego farmakologicznie dochodzi do gwałtownego zwiększenia wytwarzania KIM-1 [20, 21].

W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że myszy mające mutację w obrębie KIM-1 doznawały większego upośledzenia czynności nerek niż gryzonie o prawidłowej ekspresji KIM-1. Badania pokazały również, że niedobór białka KIM-1 wiąże się z gorszą regeneracją tkanki — komórki nabłonka są wówczas niezdolne do usunięcia komórek apoptotycznych. Ponadto proces ten jest związany z przyłączaniem do KIM-1 podjednostki alfa-heterotrimerycznej białka G12. Wykazano, że KIM-1 blokuje aktywację G12 i działa na modelu zwierzęcym jako czynnik zmniejszający skutki niedokrwienia i reperfuzji w odniesieniu do ostrego uszkodzenia nerek [7, 22–24].

Białko typu wątrobowego wiążące kwasy tłuszczowe jest białkiem należącym do rodziny czynników wiążących kwasy tłuszczowe o masie 144 kDa. Rodzina ta dzieli się na 9 podklas. Wspólną cechą wszystkich tych białek jest udział w regulacji wychwytu oraz transportu

wewnątrzkomórkowego kwasów tłuszczowych do mitochondriów i peroksysomów, gdzie zachodzi  $\beta$ -oksydacja kwasów tłuszczowych, która stanowi źródło energii dla komórek nerki. Jak wykazały badania, aktywność białka L-FABP jest pobudzana przez hipoksję. Zauważono także zależność między stężeniem L-FABP a czasem niedokrwienia u biorców przeszczepu nerkowego [7, 25, 26].

Interleukina 18 jest cytokiną syntetyzowaną w postaci nieaktywnego prekursora w cytozolu komórki. Pod wpływem działania kaspazy-1 jest przekształcana w postać aktywną i uwalniana z powierzchni makrofagów/monocytów. Działa prozapalnie, pobudzając komórki układu immunologicznego. W nerkach IL-18 powstaje prawdopodobnie w komórkach wstawkowych przewodów zbiorczych. Na podstawie badań na modelu zwierzęcym sugeruje się, że zmniejszone stężenie IL-18 może być czynnikiem ochronnym przed AKI o etiologii niedokrwiennej. Analogicznie, u myszy, u których stwierdzano małą aktywność kompleksu kaspazy-1, rozwijały się mniej nasilone objawy uszkodzenia nerek [7, 27–29].

Interesujące okazały się też wyniki badania oceniającego znaczenie IL-18 jako czynnika prognostycznego upośledzonej czynności graftu. Pomiar aktywności IL-18 w moczu chorego po 4 godzinach od przeszczepienia nerki wydaje się obiecującym narzędziem prognostycznym [29].

Insulinopodobny czynnik wzrostu wiążący proteinę 7 i tkankowy inhibitor metaloproteiny 2 są to cytokiny określane jako blokery cyklu komórkowego. Zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G1 uznaje się za mechanizm obronny komórki, pozwalający uniknąć trwałych uszkodzeń. Za mechanizm zatrzymania cyklu komórkowego w fazie G1 przed przejściem do fazy S odpowiada cytokinozależny inhibitor p21. W badaniach na modelu zwierzęcym wykazano, że myszy, u których stwierdzono niedobór p21, są bardziej wrażliwe na toksyczne działanie cisplatyny w porównaniu z myszami o prawidłowej aktywności p21 [31, 32]. Wartość diagnostyczną wspomnianych blokerów cyklu komórkowego TIMP-2 i IGFBP-7 próbowano określić w badaniu Sapphire oraz w dwóch kontynuacjach tego projektu badawczego. Bardzo niewiele wiadomo o patomechanizmie działania ww. cytokin w AKI. Wykazano, że u zdrowych ludzi ich ekspresja jest stała, natomiast u chorych z AKI obserwowano ich zwiększoną aktywność we wczesnym okresie uszkodzenia [33].

►►Lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów jest najszerzej dotąd przebadanym biomarkerem AKI, wykazującym dużą czułość w odpowiedzi na uszkodzenie bądź niedokrwienie nefronów◀◀

Kalprotektyna jest białkiem o masie 24 kDa. Receptor odpowiedzialny za transdukcję sygnału indukującego wydzielanie kalprotektyny jest nieznany, przypuszcza się jednak, że udział w tym bierze receptor toll-podobny 4 (TLR-4, *tool-like receptor 4*) [7].

Badania u myszy wykazują, że białka monomeryczne kalprotektyny są wytwarzane w odpowiedzi na epizody niedokrwienia i reperfuzy. U myszy, u których brak było aktywności kalprotektyny, obserwowano większe prawdopodobieństwo wystąpienia włóknienia nerek w odpowiedzi na epizod niedokrwienia w porównaniu z myszami o prawidłowej ekspresji kalprotektyny. Tłumaczy się, że jest to związane ze zwiększonym wytwarzaniem makrofagów typu M2 w uszkodzonej nerce [7, 34].

Badania pokazują, że w aktywności kalprotektyny następują zmiany prowadzące do AKI u pacjentów poddawanych zabiegom oszczędzającym w przypadku guzów nerek, u których przejściowo klamrowana jest tętnica nerkowa. Aktywność kalprotektyny wzrasta przy końcu zabiegu, tj. ok. 2 godziny po epizodzie niedokrwienia, i osiąga maksymalną wartość około 48 godzin po zabiegu [35].

Dużą aktywność kalprotektyny w surowicy stwierdza się też w innych chorobach, tj. reumatoidalnym zapaleniu stawów, chorobach zapalnych jelit, niedokrwieniu mięśnia sercowego, nowotworach. Praktyczne znaczenie ma obserwacja, że zwiększoną aktywność kalprotektyny odnotowuje się nie tylko w AKI, ale też przy ropomoczu (obfitość komórek zapalnych indukujących sekrecję kalprotektyny) oraz raku urotelialnym [35].

Wykazano, że oznaczenie kalprotektyny w moczu wykazuje dużą czułość w prognozowaniu AKI u człowieka. W odniesieniu do nerki przeszczepionej przydatność oznaczania kalprotektyny jako czynnika predykcyjnego w ostrym uszkodzeniu nerek własnych jest jednak istotnie mniejsza [36–38].

Jak wiadomo, idealny biomarker powinien być oznaczany w sposób nieinwazyjny, mierzalny we wczesnym okresie choroby, swoisty i czuły, a także patofizjologicznie ściśle związany z istotą choroby. Obecnie wprowadzono kilka potencjalnych biomarkerów AKI, jednak każdy z nich ma zarówno zalety, jak i wady. Poszukuje się idealnego biomarkera, jednakże ze względu na złożoną patofizjologię oraz niejednoznaczną definicję AKI jest to zadanie bardzo trudne.

NGAL, IL-18 oraz kalprotektyna są wytwarzane przez komórki układu immunolo-

gicznego. Dotychczasowe badania wykazały związek ich zwiększonej aktywności ze stanem zapalnym występującym podczas zakażeń układu moczowego i posocznicy. Stężenia NGAL, KIM-1 oraz IL-18 w surowicy są także podwyższone u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Badania pokazują, że NGAL i kalprotektyna są ściśle związane z uszkodzeniem nerek o etiologii nerkopochodnej, natomiast w przednerkowym uszkodzeniu nerek nie wykazują wzrostu ekspresji. Możliwe jest zatem wykorzystanie ich oznaczania do różnicowania etiologii ostrego uszkodzenia nerek. Ponadto zauważa się związek pomiędzy aktywnością NGAL a ciężkością epizodu uszkodzenia nerek, co prawdopodobnie będzie przedmiotem dalszych badań [7].

## **PERSPEKTYWY ZASTOSOWANIA NOWYCH BIOMARKERÓW W DIAGNOSTYCE RÓŻNICOWEJ OSTREGO USZKODZENIA NEREK**

**Lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów jako czynnik różnicujący przednerkową azotemię i nerkowopochodne ostre uszkodzenie nerek.** Jak już wspomniano, w praktyce klinicznej występują duże trudności w diagnostyce różnicowej przednerkowego i nerkowego uszkodzenia nerek. Jest to problem istotny ze względu na konieczność dokonania wyboru najlepszej strategii terapeutycznej ukierunkowanej na przyczynę zmian w nerkach. Różnicowanie etiologii jest dodatkowo utrudnione w przypadku istniejącej wcześniej przewlekłej choroby nerek. Klasycznym narzędziem wykorzystywanym w diagnostyce różnicowej jest oznaczenie frakcyjnego wydalania sodu z moczem. Badania wykazały, że procentowa wartość < 1% jest charakterystyczna dla uszkodzenia przednerkowego. Należy jednak pamiętać, że zawartość sodu w moczu może być warunkowana różnymi czynnikami, powinna być oznaczana bez użycia leków o działaniu diuretycznym czy iniekcji dożylnych. Ponadto czynnikiem różnicującym może być obecność aktywnego osadu w moczu — występujący aktywny osad świadczy w większym stopniu o uszkodzeniu przednerkowym [12].

Wyżej wymienione parametry nie są dość dokładne i obiektywne. Istnieje nadzieja, że przy użyciu nowych biomarkerów różnicowanie etiologii uszkodzenia może być łatwiejsze.

Jednym z możliwych narzędzi diagnostycznych jest oznaczenie IL-18 w moczu chorych z uszkodzeniem nerek. Znacznie większe wy-

dalanie IL-18 z moczem obserwuje się u chorych z nerkopochodnym uszkodzeniem nerek. Co więcej, wydalanie to jest również znacząco większe w przebiegu uszkodzenia nerek niż w innych stanach patologicznych, takich jak zakażenia układu moczowego, przewlekła choroba nerek, oraz w porównaniu z wartościami obserwowanymi u zdrowych ludzi. Kolejnym parametrem mogącym wpływać na różnicowanie przyczyny uszkodzenia nerek jest wydalanie NGAL z moczem. Wartość NGAL > 104 µg/l jest czynnikiem świadczącym o rozwijającym się uszkodzeniu komórek nerkowych. Wydalanie tego wskaźnika zwiększa się szybko, jego wartość nie jest zafałszowana przez zmiany objętości dystrybucyjnej ani stosowanie diuretyków [12, 13, 38].

**Diagnostyka różnicowa ostrego uszkodzenia nerek i zespołu wątrobowo-nerkowego.** Zespół wątrobowo-nerkowy to zespół objawów klinicznych spowodowanych upośledzonym dopływem krwi do nerek, występującym wtórnie do niewydolności wątroby i przeciążenia układu wrotnego. Zróżnicowanie przyczyny ostrego uszkodzenia nerek i rozpoznanie zespołu wątrobowo-nerkowego ma istotne znaczenie dla klinicysty, gdyż daje możliwość wdrożenia celowanego leczenia, obejmującego substitucję albumin czy właściwą kwalifikację do przeszczepienia wątroby [40].

Klasycznie do rozpoznania zespołu wątrobowo-nerkowego konieczna jest obecność klinicznych cech marskości wątroby, wodobrzusza, zwiększonego stężenia kreatyniny (> 1,5 mg/dl), braku poprawy parametrów po leczeniu diuretycznym, podwyższenia ciśnienia onkotycznego przestrzeni wewnątrznaczyniowej przy braku czynników nefrotoksycznych, białkomoczu, krwinkomoczu i zmian w obrazie radiologicznym nerek.

Powyższe rozpoznanie może być obciążone znacznym odsetkiem wyników fałszywie ujemnych. Dlatego poszukuje się nowych sposobów różnicowania. Badania wykazują, że zastosowanie mogą tu znajdować trzy wskaźniki — NGAL, IL-18, L-FABP — i to nie tylko w różnicowaniu, ale też w prognozowaniu rozwoju AKI u chorych z marskością wątroby. Przyjmuje się następujące wartości punktów odcięcia dla ww. parametrów:

NGAL > 365 ng/ml, IL-18 > 85 pg/ml, L-FABP > 25 ng/ml w moczu. W przypadku większych stężeń wszystkich trzech wskaźników obserwowano kilkanaście razy większe ryzyko rozwoju AKI [12, 40, 41].

**Diagnostyka różnicowa ostrego uszkodzenia nerek i zespołu sercowo-nerkowego.** Zespół sercowo-nerkowy definiuje się jako zaburzenia krążenia krwi występujące wtórnie do uszkodzenia mięśnia sercowego. Obraz kliniczny obejmuje zmniejszony współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*), retencję wody i sodu. Leczenie tego zespołu jest trudne — ze względu na wzrost stężenia kreatyniny i ryzyko dalszego uszkodzenia nerek należałoby ograniczyć terapię moczopędną, jednak ze względu na obciążenie mięśnia sercowego korzystniejsze byłoby odwodnienie organizmu i przywrócenie efektywnego ciśnienia perfuzyjnego.

Badania wykazały, że w przewlekłej niewydolności serca obserwuje się zwiększone stężenia NGAL i KIM-1 w surowicy niż u zdrowych osób. Ilościowa ocena NGAL i KIM-1 może być pomocna w podjęciu decyzji klinicznej, gdyż małe stężenia ww. wskaźników mogą stanowić wskazanie do intensywnego leczenia moczopędnego pomimo zwiększonych parametrów wydolności nerek [7, 42].

## PODSUMOWANIE

Porównując ostre uszkodzenie nerek do ostrego zespołu wieńcowego, można wysunąć tezę, że poszukiwanie swoistej „troponiny nerkowej” nadal trwa. Praktyka kliniczna opiera się obecnie głównie na oznaczaniu klasycznych czynników pozwalających na rozpoznanie i różnicowanie przyczyn ostrego uszkodzenia nerek. Dokładniejsze poznanie patomechanizmu uszkodzenia nefronów, a także identyfikacja chorych cechujących się większą wrażliwością nerek na potencjalny czynnik uszkadzający oraz rozpoznawanie ostrego uszkodzenia nerek we wczesnej fazie stwarzałyby możliwość opracowania nowych strategii terapeutycznych, które mogłyby się przyczynić do zmniejszenia liczby chorych, u których dochodzi do rozwoju ostrego uszkodzenia i — w jego następstwie — przewlekłej i schyłkowej choroby nerek.

## STRESZCZENIE

Ostre uszkodzenie nerek (AKI) jest patologią często spotykaną w praktyce klinicznej. Ze względu na miejsce i patomechanizm uszkodzenia wyróżnia się postaci: przednerkową, nerkową i zanerkową. Wczesna diagnostyka i różnicowanie ostrego uszkodzenia nerek są często elementem kluczowym, wpływającym na wybór metod terapii oraz określenie rokowania chorego. Obecnie dysponuje się kilkoma klasycznymi narzędziami pozwalającymi na rozpoznanie ostrego uszkodzenia nerek, wciąż jednak trwają badania nad użytecznością kliniczną nowych biomarkerów, takich jak lipokalina związana z żelatynazą neutrofilów (NGAL), cząsteczka uszkodzenia nerek 1 (KIM-1), białko typu wątro-

bowego wiążące kwasy tłuszczowe (L-FABP), kalprotektyna, tkankowy inhibitor metaloproteinazy 2 (TIMP-2), interleukina 18 (IL-18), insulinopodobny czynnik wzrostu wiążący proteinę (IGFBP-7). Ocena wyjściowego stężenia tych czynników surowicy i ich wydalania z moczem oraz dynamiki ich zmian w czasie procesu chorobowego mogłaby stanowić ważny element diagnostyki i różnicowania ostrego uszkodzenia nerek oraz oceny ryzyka przewlekłej choroby nerek. Artykuł przedstawia metody diagnostyki różnicowej ostrego uszkodzenia nerek, oparte zarówno na tradycyjnych, jak i nowych biomarkerach.

**Forum Nefrol 2017, tom 10, nr 2, 91–99**

**Słowa kluczowe: ostre uszkodzenie nerek, biomarkery, diagnostyka różnicowa**

## Piśmiennictwo

1. Schuggers M.E. Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit. Care Med.* 2008; 36: 146–151.
2. Levey A.S., Levin A., Kellum J.A. Definition and classification of kidney diseases. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 61: 686–688.
3. Harty J. Prevention and management of acute kidney injury. *Ulster Med. J.* 2014; 83: 149–157.
4. Waikar S.S., Bonventre J.B. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 672–679.
5. Lattanzio M.R., Kopyt N.P. Acute kidney injury: new concepts in definition, diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 2009; 109: 13–19.
6. Coca S.G., Singanamala S., Parikh C.R. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int.* 2012; 81: 442–448.
7. Thomas M.E., Blaine C., Dawney A. i wsp. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int.* 2015; 87: 62–73.
8. Bagley W.H., Yang H., Shah K.H. Rhabdomyolysis. *Intern. Emerg. Med.* 2007; 2: 210–218.
9. Cervelli G., Comelli I., Benatti M. Non-traumatic rhabdomyolysis: background, laboratory features, and acute clinical management. *Clin. Biochem.* 2017; 50: 4–6.
10. Manpreet S., Antoine C.A. False estimates of elevated creatinine. *Perm. J.* 2012; 16: 51–52.
11. Schrezenmeier E.V., Barasch J., Budde K. i wsp. Biomarkers in acute kidney injury — pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol.* 2017; 219: 556–568.
12. Parikh C.R., Mansour S. Perspective on clinical application of biomarkers in AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28: 1–6.
13. Mishra J., Ma Q., Prada A. i wsp. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003; 14: 2534–2543.
14. Paragas N., Qiu A., Zhang Q. The NGAL reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat. Med.* 2011; 17: 216–222.
15. Schmidt-Ott K.M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury — where do we stand today? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 762–764.
16. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Kalandadze A. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 407–413.
17. Singer E., Schrezenmeier E.V., Elger A. Urinary NGAL-positive acute kidney injury and poor long-term outcomes in hospitalized patients. *Kidney Int. Rep.* 2016; 1: 114–124.
18. Devarajan P. Emerging biomarkers of acute kidney injury. *Contrib. Nephrol.* 2007; 156: 203–212.
19. Zhou F., Luo Q., Wang L. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for early diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury — a meta-analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2016; 49: 746–755.
20. Ichimura T., Hung C.C., Yang S.A. i wsp. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004; 286: 552–563.
21. Prozialeck W.C., Vaidya V.S., Liu J. i wsp. Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2007; 72: 985–993.
22. Ichimura T., Asselton E.J.P.V., Humphreys B.D. i wsp. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J. Clin. Invest.* 2008; 118: 1657–1668.
23. Yang Q.H., Liu D.W., Long Y. i wsp. Acute renal failure during sepsis: potential role of cell cycle regulation. *J. Infect.* 2009; 58: 459–464.
24. Ismail O.Z., Zhang X., Wei J. i wsp. Kidney injury molecule-1 protects against Gx12 activation and tissue damage in renal ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Pathol.* 2015; 185: 1207–1215.
25. Nori E., Doi K., Negishi K. i wsp. Urinary fatty acid-binding protein 1: an early predictive biomarker of kidney injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009; 296: 669–679.
26. Yamamoto T., Nori E., Ono Y. i wsp. Renal L-type fatty acid-binding protein in an acute ischemic injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2894–2902.
27. Gauer S., Sichler O., Obermüller N. i wsp. IL-18 is expressed in the intercalated cell of human kidney. *Kidney Int.* 2007; 72: 1081–1087.
28. Wu H., Craft M.L., Wang P. i wsp. IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; 19: 2331–2341.



29. Homsi E., Janino P., de Faria J.B.L. Role of caspase on cell death, inflammation, and cell cycle in glycerol-induced acute renal failure. *Kidney Int.* 2006; 69: 1385–1392.
30. Pianta T.J., Peake P.W., Pickering P.W. i wsp. Evaluation of biomarkers of cell cycle arrest and inflammation in prediction of dialysis or recovery after kidney transplantation. *Transplant. Int.* 2015; 28: 1392–1404.
31. Rodier F., Campisi J., Bhaumik D. Two faces of p53: aging and tumor suppression. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35: 7475–7484.
32. Megyesi J., Safirstein R.L., Price P.M. Induction of p21WAF1/CIP1/SDI1 in kidney tubule cells affects the course of cisplatin-induced acute renal failure. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 777–782.
33. Kashani K., Al-Khafaji A., Ardiles T. i wsp. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury. *Crit. Care.* 2013; 17: R25; doi: 10.1186/cc12503.
34. Dessing M.C., Tammaro A., Pulsens W.P. i wsp. The calcium-binding protein complex S100A8/A9 has a crucial role in controlling macrophage-mediated renal repair following ischaemia/reperfusion. *Kidney Int.* 2015; 87: 85–94.
35. Ebbing J., Seibert F.S., Pagonas N. i wsp. Dynamic of urinary calprotectin after renal ischaemia. *PLOS One* 2016; 11: e0146395; doi:10.1371/journal.pone.0146395.
36. Heller F., Frischmann S., Grünbaum M. i wsp. Urinary calprotectin and the distinction between prerenal and intrinsic acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 2347–2355.
37. Seiber F.S., Pagonas N., Arndt R. i wsp. Calprotectin and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in differentiation of pre-renal and intrinsic acute kidney injury. *Acta Physiol.* 2013; 207: 700–708.
38. Chang C.H., Yang C.H., Yang H.Y. i wsp. Urinary biomarkers improve the diagnosis of intrinsic acute kidney injury in coronary care units. *Medicine* 2015; 94:e1703; doi: 10.1097/MD.0000000000001703.
39. Pru C., Kjellstrand C. Urinary indices and chemistries in the differential diagnosis of prerenal failure and acute tubular necrosis. *Semin. Nephrol.* 1985; 5: 224–233.
40. Martín-Llahí M., Guevara M., Torre A. i wsp. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2011; 140: 488–496.
41. Verna E.C., Brown R.S., Farrand E. i wsp. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts mortality and identifies acute kidney injury in cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57: 2362–2370.
42. Damman K., van Veldhuisen D.J., Navis G. i wsp. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a marker of tubular damage, is increased in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2008; 10: 997–1000.